

3. Ten Brink B., Damník C. Occurrence and formation of biologically active amines in foods // Int. J. Food Microbiol. – 1990. – 11. – P. 73–84.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЭТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛ МОРФОЛИНИЙ)-2-ПРОПАНОЛ ЙОДИДА (ЮК-76) НА БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МИОКАРДА ПРИ АДРЕНАЛИНОВОМ ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА

**Сокирко М. В.¹, Степанюк Г. И.¹, Гладких Ф. В.², Степанюк Н. Г.¹,
Короткий Ю. В.³**

¹*Винницкий национальный медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина*

²*Коммунальное предприятие «Казатинская центральная районная
больница Винницкого областного совета», г. Казатин, Украина*

³*Институт органической химии
Национальной академии наук Украины, г. Киев, Украина*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), решающую роль в формировании общественного здоровья населения большинства стран европейского региона играют хронические неинфекционные заболевания: болезни сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, обструктивные заболевания легких, сахарный диабет и др. Заболеваемость населения Украины болезнями системы кровообращения и их первое ранговое место в структуре общей смертности свидетельствует о росте распространенности этой патологии и является неблагоприятным показателем состояния популяционного здоровья. Большой арсенал лекарственных средств, используемых в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, не всегда удовлетворяет запросы клиницистов как из-за их недостаточной эффективности, так и наличия побочных эффектов. Поэтому сегодня ведется интенсивный поиск новых молекул с кардиопротекторным действием, пригодных для создания на их основе более эффективных и безопасных препаратов [1, 2]. В этом плане наше внимание привлекло производное адамантана – 1-(1-адамантил-1-этокси)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодид (ЮК-76, рис.

1), котрому присуще защитное действие на ишемизированный мозг [3]:

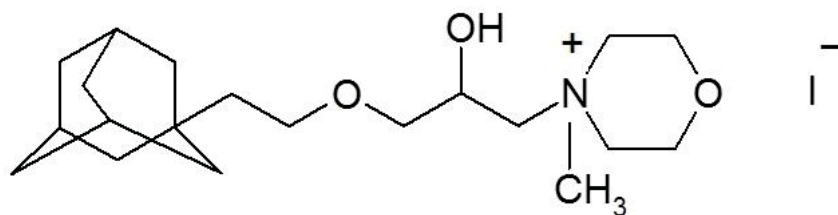


Рисунок 1. – 1-(1-адамантил-1-этокси)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодид (ЮК-76)

Цель исследования: охарактеризовать влияние 1-(1-адамантил-1-этокси)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодида (ЮК-76) на уровень адениловых нуклеотидов в сердце крыс на модели адреналиновой миокардиодистрофии (АМД).

Материалы и методы. Исследование было проведено на 60 нелинейных крысах обоего пола массой 165-220 г, разделенных на 4 группы: I группа (n=15) – интактные крысы; II группа (n=15) – крысы с экспериментальной АМД без лечения (контроль); III группа (n=15) – крысы с АМД, леченные соединением ЮК-76 (10 мг/кг, внутривенно (в/в)); IV группы (n=15) – крысы с АМД, леченные кордароном (10 мг/кг, (в/в)).

АМД моделировали по методике Марковой Е. А. (1998 г.) путем однократного введения 0,18% раствора адреналина тартрата (ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», г. Киев) в дозе 1 мг/кг [4]. В качестве референс-препарата был выбран кордарон, который широко используется для лечения ишемической болезни сердца [1, 2]. Дозы кордарона (10 мг/кг, ООО «Санофи-Авентис Украина», г. Киев) и соединения ЮК-76 (10 мг/кг) были заимствованы из литературы [3, 5]. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество физиологического раствора (0,9% NaCl, ОАО «Галичфарм», г. Львов). Исследуемые вещества вводили группам животных ежедневно в течение 7 дней. Первое введение – через 30 мин. после моделирования АМД. Эффективность терапии оценивали на 2-е и 8-е сутки эксперимента.

Для определения уровня адениловых нуклеотидов проводили десмолиз тканей сердца 30,0% раствором гидроксида калия (KOH) с добавлением этилового спирта (C₂H₅OH). Пробы цен-

трифугировали 25 мин. при 1000 g. Содержание адениловых нуклеотидов определяли в депротеинизованном трихлоруксусной кислотой супернатанте тканей сердца 1:10 (10% раствор трихлоруксусной кислоты) хроматографическим методом на пластинах «Silufol» [6]. Энергетический заряд рассчитывали по формуле David E. Atkinson [7].

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что на 2-е сутки (острый период) у крыс группы контроля регистрировался значительный дисбаланс адениловых нуклеотидов в миокарде: содержание аденозинтрифосфата (АТФ) было ниже на 62,9%, в то время как содержание аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) было выше на 65,4 и 117,5% по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о развитии митохондриальной дисфункции с угнетением окислительного фосфорилирования и его сопряжение с тканевым дыханием в миокарде крыс при АМД. По состоянию на 8-е сутки АМД у крыс группы контроля признаки энергодефицита оставались достаточно выразительными: содержание АТФ было на 53,7% меньше, а содержание АДФ и АМФ, соответственно, выше на 87,6% и 103,1%, чем у интактных животных. Кроме того, течение АМД ассоциировалось со значительным падением энергетического заряда сердечной мышцы в разные сроки эксперимента: в группе контроля этот показатель был достоверно ниже ($p < 0,05$) на 34,1 и 28,5, соответственно, по состоянию на вторые и восьмые сутки, чем у интактных крыс.

Применение кордарона сдерживало формирование дисбаланса адениловых нуклеотидов в сердечной мышце крыс в условиях АМД. Так, по состоянию на 2-е сутки содержание АТФ под влиянием референс-препарата достоверно повысилось ($p < 0,05$) на 50,4% при определенном снижении уровней АДФ и АМФ, по сравнению животными группы контроля. Улучшение процессов окислительного фосфорилирования в ишемизированном миокарде на фоне применения кордарона сохранилось и на 8-е сутки эксперимента, о чем свидетельствовала положительная динамика уровней адениловых нуклеотидов в миокарде.

Введение соединения ЮК-76 также достоверно сдерживало развитие гипоэнергетического состояния в условиях АМД и по эф-

фективности не уступало применению кордарона. Так, у крыс IV группы (АМД+ЮК-76) на 2-е и 8-е сутки содержание АТФ было выше, соответственно, на 76,3 и 72,5%; содержание АДФ было ниже на 30,2 и 52,8%, а АМФ – на 29,9 и 43,3%, соответственно, относительно животных контрольной группы. Введение ЮК-76, как и кордарона, вызвало достоверное повышение ($p<0,05$) энергетического заряда сердца в оба срока наблюдения относительно показателей контрольных животных. При этом по эффективности производное адамантана в определенной степени преобладало референс-препарат.

Выводы. Способность 1-(1-адамантил-1-этокси)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодида (ЮК-76) нивелировать дисбаланс адениловых нуклеотидов при экспериментальной адреналиновой миокардиодистрофией указывает на перспективность дальнейшего изучения его фармакологических свойств как потенциального кардиопротекторного средства.

Литература:

1. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.
2. Усачёва Е. В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е. В. Усачёва // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2016. – № 9. – С. 546-550.
3. Патент України на корисну модель № UA 97765, бюл. № 7, 2015 Застосування 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил діалкіламоній)-2-пропанол йодидів формули, як засобів, які мають церебропротекторну дію / Ю. В. Короткий, Г. І. Степанюк, Б. О. Коваль, Н. Г. Степанюк, О. А. Смертенко.
4. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
5. Оцінка кардіопротекторної дії 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодиду (ЮК-76) в умовах експериментального адреналінового ушкодження міокарду / Г. І. Степанюк, М. В. Сокирко, Н. Г. Степанюк, Ф. В. Гладких, Ю. В. Короткий // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 6. – 4-9.
6. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. Л.: Из-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
7. Atkinson D. E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism / D. E. Atkinson // The metabolic roles of citrate. – London and New York, 1968. – P. 23-40.